

БЕСПЛОДНЫЙ БРАК И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

¹И.М. Лысенко, ^{1,2}О.В. Лысенко, ^{1,2}Т.А. Рождественская, ³А.С. Лысенко, ⁴Е.В. Журавлева

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²СООО «Центр семейного здоровья «БИНА»

³УО «Белорусский государственный медицинский университет»

⁴Витебский областной клинический родильный дом

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES: ANALYSIS OF INFERTILITY FACTORS AND CHILDREN'S HEALTH

¹I.M. Lyisenko, ^{1,2}O.V. Lyisenko, ^{1,2}T.A. Rozhdestvenskaya, ³S. Lyisenko, ⁴E.V. Zhuravleva

¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

²LLC «Center of family health «BINA»

³Educational Institution "Belarusian State Medical University"

⁴Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital

Реферат

Цель. Проанализировать структуру бесплодия, особенности родоразрешения пациентов, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям и перинатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения.

Методика. Проведен ретроспективный анализ 135 родов после применения вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных в различных центрах Республики Беларусь, произошедших в родильных домах г. Витебска с 2013 по 2017 гг. Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

Результаты. Среди родивших после экстракорпорального оплодотворения преобладали женщины позднего репродуктивного возраста. Длительность бесплодия составила $8,4 \pm 1,8$ лет. Сочетание нескольких факторов женского бесплодия составило 61,5%. Чаще всего в структуре женского бесплодия встречался эндокринный фактор (47,4%). Комбинированное бесплодие зарегистрировано в 45,2% случаев. Мужской фактор бесплодия составил 51,1%.

При проведении оплодотворения в 71,1% случаев использована интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида. В полость матки в 63,0% случаев было перенесено два эмбриона.

Частота наступления многоплодной беременности составила 26,7%.

Путем операции кесарева сечения родоразрешено 77,8% женщин. Из 105 родов 42 (31,1%) были преждевременными, причем 31 (73,8%) из них были при многоплодной беременности.

Выписаны домой 70,4% новорожденных, переведены на второй этап выхаживания 29,6% новорожденных, что определялось только недоношенностью.

При изучении состояния здоровья детей в течение первых 2 лет жизни установлено: практически здоровы 126 (93,3%) детей, наличие хронических заболеваний в стадии компенсации - у 9 (6,7%) человек.

Заключение. Причины бесплодия носят мультифакториальный характер, а женщины, обращающиеся в специализированные центры, в подавляющем большинстве позднего репродуктивного возраста. До настоящего времени в полость матки переносят более одного эмбриона, что приводит к многоплодной беременности и преждевременным родам в этой группе пациентов. Ведущим способом родоразрешения после применения вспомогательных репродуктивных технологий остается кесарево сечение. Плохие перинатальные исходы после вспомогательных репродуктивных технологий определяются частотой многоплодия, что требует повсеместного переноса одного эмбриона.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, перинатальные исходы.

Abstract

Purpose. To analyze the structure of infertility, especially of delivery of patients who have resorted to assisted reproductive technologies and perinatal outcomes after using in vitro fertilization.

Methods. A retrospective analysis of 135 deliveries was carried out after the application of assisted reproductive technologies conducted in various centers of the Republic of Belarus which took place in the maternity hospitals of Vitebsk from 2013 to 2017. The software package "STATISTICA 6.0" was used for statistical analysis.

Results. The women of late reproductive age prevailed among those who gave birth after in vitro fertilization. The dura-

tion of infertility was $8,4 \pm 1,8$ years. The combination of several factors of female infertility was 61,5%. The endocrine factor was most often in the structure of female infertility (47,4%). The combined infertility was registered in 45,2% of cases. Male infertility factor was found in 51,1% cases.

Intracytoplasmic sperm injection was used in the course of fertilization in 71,1% of cases. In 63,0% of cases two embryos were transferred to the uterine cavity. The incidence of multiple pregnancy was 26,7%.

The Cesarean section was done in 77,8% of women. 42 (31,1%) of the 105 deliveries were premature, and 31 (73,8%) of them were in case of multiple pregnancies.

70,4% of newborns were discharged from hospital, 29,6% of newborns were transferred to the second stage of developmental care which was determined only by prematurity.

During the study of health of children for the first 2 years of life it was established: 126 (93,3%) children are practically healthy, the presence of chronic diseases in the compensation stage is found in 9 (6,7%) people.

Conclusion. The causes of infertility are multifactorial in nature, and the vast majority of women who come to specialized centers are of late reproductive age. To date more than one embryo is transferred to the uterine cavity which leads to multiple pregnancies and premature births in this group of patients. After using the assisted reproductive technologies the Cesarean section remains the leading type of delivery. Poor perinatal outcomes after assisted reproductive technologies are determined by the frequency of multiple pregnancy which requires universal transfer of a single embryo.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, perinatal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 году исполнилось 40 лет первому ребенку, родившемуся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. За это время накоплен огромный опыт, тем не менее, остаются нерешенные вопросы. К сожалению, на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) не приходят здоровые пары, беременность после ЭКО – это беременность высокого риска, а в последнее время к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) чаще прибегают пациенты позднего репродуктивного возраста, особое место занимает проблема онкофертильности. Несмотря на все это, любая женщина имеет право на реализацию материнства – ее предназначения!

После применения ВРТ всегда возникают вопросы относительно здоровья и развития рожденных детей. Данные литературы при этом противоречивы.

Есть мнение, что при беременности после ЭКО, ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) повышен риск: мертворождения или смерти новорожденных (в 2 раза); преждевременных родов (<37 недель, в 1-2 раза); низкого веса при рождении (<2500 г, в 2 раза); экстремально низкого веса при рождении (<1500 г, в 2-3 раза); маловесности к сроку гестации (<10 перцентилей при рождении для гестационного возраста в 1-2 раза). Т.к. одноплодная беременность после ВРТ имеет более высокий риск неблагоприятных исходов (перинатальная смертность, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении), требуется доступность тщательного наблюдения во время беременности (уровень доказательности II-2A) [1].

С другой стороны, применение ЭКО/ИКСИ не имеет негативных последствий для здоровья детей [2], не выявлено статистически значимой разницы в весе и росте детей при рождении [3], не найдено сердечно-сосудистых нарушений и отклонений антропометрического развития [4].

Есть данные, что после ЭКО/ИКСИ в 1,6 раза меньшие центильные значения роста в первые 3 года жизни, это

нивелируется к 5 годам; но отсутствует разница в ростовых показателях детей в первые 3 года жизни между ЭКО и ЭКО/ИКСИ. В течение первых 5 лет жизни у детей после ЭКО и ЭКО/ИКСИ чаще отмечены детские инфекции, хирургические вмешательства, медикаментозная терапия, госпитализация в стационар [5].

Показано, что способность к выступлениям в школьных мероприятиях была лучше у детей после ВРТ. Не было никаких существенных различий при анализе успеваемости мальчиков и девочек по конкретным предметам и общей успеваемости [6].

С 2-х до 5-ти лет нет различий в психомоторном, когнитивном, интеллектуальном и психологическом развитии [5].

Согласно другим данным, дети, рожденные после ВРТ, имеют повышенный риск врожденных пороков развития (ВПР) (OR=1,40 [95% ДИ 1,31-1,49]) [7]. Одноплодная беременность после ЭКО/ИКСИ связана с более высокими рисками для большинства конкретных ВПР: глаз, уха, лица и шеи, органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата, урогенитальной системы, системы кровообращения, расщелина губы и/или неба [8]. Риск врожденных пороков сердца (ВПС) был значительно увеличен в группе ЭКО/ИКСИ в сравнении со спонтанной беременностью (OR=1,45 [95% ДИ, 1,20-1,76] [9].

Имеются данные, что в 2 раза повышен риск серьезных врожденных аномалий как при одноплодной, так и при многоплодной беременности после ЭКО (9,0%) и ЭКО/ИКСИ (8,6%), а частота возникновения хромосомной аномалий после ЭКО – 0,7%, после естественной беременности – 0,2%, но значительно выше после ЭКО/ИКСИ – 1,0%, что связано с большим числом половых хромосомных aberrаций в потомстве мужчин с олигозооспермией, даже при нормальном кариотипе [5].

С другой стороны, показано, что при одноплодной беременности после ЭКО/ИКСИ не выявлено серьезных пороков развития [10].

Еще одна проблема после применения ВРТ – многоплодная беременность. Установлено, что 58,2% бес-

плодных пар предпочитают беременность двойней, основная причина – «избежание новой попытки ЭКО/ИКСИ» (61,6%), но пациенты недооценивают риск многоплодной беременности в 94,2% случаев [11].

Учитывая, что значимым риском ВРТ является многоплодная беременность, пары должны быть информированы об увеличенном риске многоплодной беременности. Чаще встречаются дихорионные двойни, частота монохориальных двоен также увеличивается. Многоплодная беременность – риск более высоких показателей перинатальной смертности, преждевременных родов, низкого веса при рождении, гестационной гипертензии, отслойки и предлежания плаценты. (уровень доказательности II-2A). Для уменьшения риска многоплодной беременности и оптимизации показателя частоты наступления беременности следует разработать протоколы по количеству переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и класса эмбрионов (уровень доказательности II-2A) [5].

Есть данные, что при двойнях от ВРТ риск перинатальной смертности на 40,0% ниже, а риск преждевременных родов в 1-2 раза выше в сравнении со спонтанными двойнями. Нет разницы в исходах между двойнями после ЭКО и ЭКО/ИКСИ [5].

Многоплодная беременность – одна из самых важных проблем, связанных с применением ВРТ, из-за переноса более 1 эмбриона за цикл лечения. Частота двоен после ЭКО составляют от 1,0 до 2,0% при первом ультразвуковом мониторинге, в сравнении с 0,4% при спонтанной беременности. После переноса blastocysts монозиготные двойни встречаются чаще (6,0%), чем после переноса дробящихся эмбрионов (2,0%) [5].

Отмечается более высокая частота монозиготных двоен после трансфера blastocysts в сравнении с переносом эмбрионов на стадии дробления. Увеличение частоты монозиготных двоен обусловлено манипуляциями на *zona pellucida* (вспомогательный хетчинг) [12].

Риск заболеваемости и смертности при многоплодной беременности увеличивается с переносом каждого дополнительного эмбриона. Нет разницы в частоте наступления беременности после переноса 2 (22,0%) и 3 эмбрионов (22,5%, $P > 0,05$) у женщин до 40 лет [5].

В сравнении со спонтанными двойнями, при двойнях после редукции эмбрионов после ЭКО отмечается 3-4-кратное увеличение плацентарной недостаточности, задержки роста плода, низкого и экстремально низкого веса при рождении. Остатки плацентарной ткани после редукции эмбрионов вызывают субклинический воспалительный ответ и преждевременные роды [5].

При многоплодной беременности после ЭКО/ИКСИ отмечается статистически значимый более высокий риск хромосомных дефектов, пороков мочеполовой системы, циркуляторных мальформаций. Частота других специфических ВПР: расщелина губы и/или неба, глаз, уха, лица и шеи, респираторные, мышечно-скелетные, нервной и пищеварительной систем, статистически не различалась [13].

Существует противоположное мнение – отсутствуют статистически значимые различия в риске врожденных

дефектов между двойнями после ВРТ и двойнями после естественного зачатия [14].

Всем известен постулат, что многоплодной беременности можно просто избежать, если переносить всего 1 эмбрион [15]! Несмотря на это, во многих центрах ВРТ до настоящего времени продолжают переносить более одного эмбриона в полость матки.

Показано, что селективный перенос одного эмбриона (eSET) уменьшает частоту многоплодной беременности, при этом поддерживаются приемлемые показатели наступления беременности у пациентов с хорошим прогнозом [5].

Использование предимплантационной диагностики и предимплантационного скрининга повышает частоту наступления клинической беременности и живорождения без отрицательного влияния на антропометрическое, психомоторное, когнитивное, поведенческое и семейное развитие детей, по крайней мере до 9 лет [16].

Когнитивное и социально-эмоциональное развитие 5-летних детей после проведения ПГД находится в пределах нормы и не отличается от детей, зачатых естественным способом. Потенциальные психологические нарушения могут быть связаны с наличием генетических нарушений в семье [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать структуру бесплодия, особенно родоразрешения пациентов, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям и перинатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения.

МЕТОДИКА

В настоящей работе представлен ретроспективный анализ 100 родов после применения вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных в различных центрах Республики Беларусь, произошедших в родильных домах г. Витебска с 2015 по 2017 гг.

В случае нормального характера распределения результатов исследования статистическая обработка выполнялась методами параметрической статистики. В случаях, когда распределение сравниваемых признаков не удовлетворяло закону нормального распределения признака, применяли непараметрические методы. Если распределение носило нормальный характер, данные приводили в виде $M \pm SD$, где

M – среднее арифметическое,

SD – стандартное отклонение.

Использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 100 родивших в возрасте от 25 до 34 лет было 49 пациенток (36,3%); в возрасте от 35 до 39 лет – 71 (52,6%) женщина; в возрасте от 40 до 42 лет – 12 (8,9%) пациенток; в возрасте старше 42 лет – 3 (2,2%) женщины.

При анализе анамнестических данных установлено, что длительность бесплодия составила $8,4 \pm 1,8$ лет. Первичное бесплодие зарегистрировано у 46 женщин (34%). Сочетание нескольких факторов бесплодия выявлено у 83 женщин, что составило 61,5%. Чаще всего в структуре женского бесплодия встречались: эндокринный фактор (47,4%); эндометриоз-ассоциированное бесплодие (43,7%); трубный фактор (38,5%). Сочетание мужского и женского факторов бесплодия (комбинированное бесплодие) зарегистрировано у 45,2% (61 пара) пациентов. Мужской фактор бесплодия составил 51,1% (69 пациентов), причем астено-тератозооспермия, диагностированная по результатам спермограммы, была определена как наиболее значимый фактор в структуре мужского бесплодия.

Снижение овариального резерва выявлено у 53 женщин, что составило 39,3%. Наиболее частыми причинами снижения овариального резерва были оперативные вмешательства на яичнике/яичниках и двухсторонняя сальпингэктомия.

В 31,1% случаев при проведении индукции супероуляции использован протокол с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, в 68,9% – протокол с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Во всех случаях в качестве триггера финального созревания ооцитов использован хорио-гонадотропин альфа.

При проведении оплодотворения в 39 (28,9%) случаях использовано экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а в 96 (71,1%) случаях – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

В полость матки в 63,0% случаев было перенесено два эмбриона, в 37,0% – один эмбрион.

В 26,7% случаев переносились эмбрионы на стадии дробления, в 73,3% – бластоцисты.

Частота наступления многоплодной беременности составила 26,7%.

При анализе течения беременности и родов можно отметить следующее. Подавляющее большинство женщин (102 (75,6%)) госпитализировались в гинекологическое отделение до 22 недель беременности и в отделение патологии беременности после 22 недель от 1 до 5 раз.

Путем операции кесарева сечения родоразрешено 105 (77,8%) женщин. Основными показаниями к кесареву сечению были: отягощенный анамнез (длительное бесплодие, возраст старше 35 лет), тазовое предлежание плода, рубец на матке, аномалии родовой деятельности, преэклампсия, предлежание плаценты). Показания к кесареву сечению были связаны с указанными осложнениями беременности и родов.

Из 105 родов 42 (31,1%) были преждевременными, причем 31 (73,8%) из них были при многоплодной беременности.

Выписаны домой 70,4% новорожденных, переведены на второй этап выхаживания 29,6% новорожденных, что определялось только недоношенностью.

Изучая частоту врожденных пороков развития и хромосомной патологии у детей, мы не выявили связи ее с характером зачатия.

При изучении состояния здоровья детей в течение первых 2 лет жизни установлено: практически здоровы 126 (93,3%) детей, наличие хронических заболеваний в стадии компенсации – у 9 (6,7%) человек.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бесплодие на сегодняшний день является проблемой, затрагивающей многие аспекты жизни современного человека. На настоящий момент эпидемиологические исследования по оценке распространенности бесплодия проведены практически во всех крупных европейских странах, США и странах Азии. Несмотря на это, общей мировой статистики не существует, что обусловлено разными причинами: вариативность структуры причин бесплодия в различных популяциях, откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст, длительное использование контрацепции, несовершенство сбора информации для последующей статистической обработки.

Зачастую бесплодие является мультифакториальным и сочетает в себе мужской и женский факторы. Но даже в случае, когда причиной является один из партнеров, эта проблема кардинально меняет жизнь обоих супругов, влияя на отношения внутри семьи, а путь от желания стать родителями до воплощения этой мечты может быть долгим и трудным.

Несмотря на широкое применение вспомогательных репродуктивных технологий, проблема перинатальных исходов и состояния детей остается чрезвычайно актуальной и требует постоянного мониторинга. С одной стороны, оценку перинатальных исходов проводить не сложно, с другой, изучать отдаленные результаты крайне трудно, что связано с этическими вопросами. Кроме того, в детских поликлиниках не всегда есть сведения о способе зачатия наблюдаемых детей. А самое главное с нашей точки зрения, состояние детей определяется в первую очередь здоровьем родителей, а не методом оплодотворения.

Приведенные нами данные подтверждают данные литературы о том, что к применению вспомогательных репродуктивных технологий прибегают в подавляющем большинстве женщины позднего репродуктивного возраста, причем в структуре женского бесплодия чаще встречается сочетание нескольких факторов. Почти в половине случаев мы встречаемся с комбинированным бесплодием, что свидетельствует о неудовлетворительном репродуктивном потенциале как пары, так и каждого партнера в отдельности.

Несмотря на продолжающиеся в литературе дебаты о применяемых протоколах индукции супероуляции, нами установлено, что в трети случаев используются протоколы с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. А ИКСИ на настоящий момент является ведущим методом оплодотворения в программах ВРТ.

Несмотря на часто обсуждаемое в литературе преимущество селективного переноса одного эмбриона с целью предотвращения многоплодной беременности, до настоящего времени в 2/3 случаев в полость матки переносят более одного эмбриона, что приводит к на-

ступлению многоплодной беременности, которая зачастую приводит к преждевременным родам.

Ведущим способом родоразрешения после применения ВРТ является операция кесарево сечение. А роды через естественные родовые пути происходят только у 1/5 женщин.

Несмотря на отягощенное течение беременности и родов, подавляющее число детей выписано домой, а показанием к переводу на 2 этап выхаживания недоношенных новорожденных было только состояние недоношенности. А в течение двух лет практически все дети отнесены к группе практически здоровых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причины бесплодия носят мультифакториальный характер, а женщины, обращающиеся в специализированные центры, в подавляющем большинстве позднего репродуктивного возраста. Несмотря на преимущество селективного переноса одного эмбриона в полость матки, до настоящего времени продолжают переносить более одного эмбриона, что приводит к многоплодной беременности, а соответственно преждевременным родам в этой группе пациентов. Ведущим способом родоразрешения после ВРТ остается кесарево сечение. Несмотря на то, что нами не найдено серьезных отклонений в физическом развитии доношенных новорожденных после ВРТ, вопрос о здоровье детей, рожденных в результате применения ВРТ, нельзя считать решенным.

Плохие перинатальные исходы после ВРТ определяются частотой многоплодия и, соответственно, преждевременных родов, что требует повсеместного переноса одного эмбриона. Кроме того, перинатальные исходы могут быть связаны также с родительскими факторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Allen V.M., Wilson R.D., Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2006. – V. 28 (3). – P. 220-233.
- Waynforth D. Effects of Conception Using Assisted Reproductive Technologies on Infant Health and Development: An Evolutionary Perspective and Analysis Using UK Millennium Cohort Data // *Yale J Biol Med.* – 2018. – V. 91 (3). – P. 225-235.
- Bay B., Lyngs J., Hohwü L., Kesmodel U.S. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* – 2019. – V. 126 (2). – P. 158-166.
- Zandstra H., Brentjens L.B.P.M., Spauwen B., Touwslager R.N.H., Bons J.A.P., Mulder A.L., Smits L.J.M., van der Hoeven M.A.H.B.M., van Golde R.J.T., Evers J.L.H., Dumoulin J.C.M., Van Montfoort A.P.A. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years // *Hum Reprod.* – 2018. – V. 33 (9). – P. 1645-1656.
- Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – V. 36 (1). – P. 64-83.
- Norrman E., Petzold M., Bergh C., Wennerholm U.B. School performance in singletons born after assisted reproductive technology // *Hum Reprod.* – 2018. – V. 33 (10). – P. 1948-1959.
- Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – P. 1-12.
- Liang Y., Chen L., Yu H., Wang H., Li Q., Yu R., Qin J. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget.* – 2017. – V. 9 (3). P. 4267-4278.
- Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V., Cipriani S., Candiani M., Inversetti A., Sigismondi C., Tiberio F., Cavoretto P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – V. 51 (1). – P. 33-42.
- Mateizel I., Verheyen G., Van de Velde H., Tournaye H., Belva F. Obstetric and neonatal outcome following ICSI with assisted oocyte activation by calcium ionophore treatment // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. – V. 35 (6). – P. 1005-1010.
- Mendoza R., Jáuregui T., Diaz-Núñez M., de la Sota M., Hidalgo A., Ferrando M., Martínez-Indart L., Expósito A., Matorras R. Infertile Couples Prefer Twins: Analysis of Their Reasons and Clinical Characteristics Related to This Preference // *J Reprod Infertil.* – 2018. – V. 19 (3). P. 167-173.
- Hviid K.V.R., Malchau S.S., Pinborg A., Nielsen H.S. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis // *Hum Reprod Update.* – 2018. – V. 24 (4). – P. 468-483.
- Zheng Z., Chen L., Yang T., Yu H., Wang H., Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies // *Reprod Biomed Online.* – 2018. – V. 36 (4). – P. 472-482.
- Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – P. 1-12.
- Cutting R. Single embryo transfer for all // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – V. 53. – P. 30-37.
- Natsuaki M.N., Dimler L.M. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review // *World J Pediatr.* – 2018. – V. 14 (6). – P. 555-569.
- Heijligers M., Verheijden L.M.M., Jonkman L.M., van der Sangen M., Meijer-Hoogeveen M., Arens Y., van der Hoeven M.A., de Die-Smulders C.E.M. The cognitive and socio-emotional development of 5-year-old children born after PGD // *Hum Reprod.* – 2018. – V. 33 (11). – P. 2150-2157.